

· 论 著 ·

# 甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 皮下注射建立孕期亚临床甲减大鼠模型及稳定性研究\*

李晓钰<sup>1</sup>, 付 强<sup>1</sup>, 黄杨玲<sup>1</sup>, 谢良卓<sup>1</sup>, 陈 巍<sup>1,2△</sup>

(1. 辽宁中医药大学研究生学院, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学

附属第二医院干诊科, 辽宁 沈阳 110034)

**[摘要]** 目的 探讨采用甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 皮下注射方法建立孕期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)大鼠模型及模型稳定性评价。方法 选取 26 只体重 180~200 g 雌性 SD 大鼠作为研究对象, 将其随机分为对照组(10 只)及模型组(16 只)。对照组采用甲状腺全切术, 模型组采取甲状腺全切+术后 L-T<sub>4</sub> 1.0 μg/(100 g·d)皮下注射。观察 2 组大鼠术后 1 个月、甲状腺全切+术后 L-T<sub>4</sub> 10 d 后、妊娠 13 d 3 个时间点促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(TT4)水平和体重情况。结果 模型组大鼠术后 1 个月血清 TSH 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 10 d 后, 模型组大鼠血清 TSH 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。妊娠 13 d 时, 模型组大鼠血清 TSH 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。模型组大鼠术后 1 个月血清 TT4 水平小于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 10 d 后 2 组大鼠血清 TT4 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。妊娠 13 d 时, 2 组大鼠 TT4 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2 组大鼠术前体重比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 1 个月、甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 10 d 后, 模型组大鼠体重明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。妊娠 13 d 时, 模型组大鼠体重明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。2 组大鼠平均产子数比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 采用甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 皮下注射可以成功建立孕期 SCH 大鼠模型, 且稳定性良好。

**[关键词]** 亚临床甲状腺功能减退症; 孕期; 甲状腺全切; L-T<sub>4</sub>; 皮下注射; 模型评价; 大鼠

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.004

中图法分类号:R581

文章编号:1009-5519(2024)03-0376-04

文献标识码:A

## Establishment of a subclinical hypothyroidism rat model during pregnancy by total thyroidectomy and subcutaneous injection of L-T<sub>4</sub> and its stability evaluation\*

LI Xiaoyu<sup>1</sup>, FU Qiang<sup>1</sup>, HUANG Yangling<sup>1</sup>, XIE Liangzhuo<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1,2△</sup>

(1. Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110847, China; 2. Department of Cadres Clinic, the Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110034, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the establishment of a subclinical hypothyroidism(SCH) rat model during pregnancy using total thyroidectomy and L-T<sub>4</sub> subcutaneous injection method and evaluate the stability of the model. **Methods** A total of 26 female SD rats weighing 180–200 g were randomly divided into the control group( $n=10$ ) and the model group( $n=16$ ). The control group was treated with total thyroidectomy, while the model group was treated with total thyroidectomy and postoperative subcutaneous injection of L-T<sub>4</sub> 1.0 μg/(100 g·d). The levels of TSH, TT4 and body weight were observed at three time points: one month after operation, after total thyroidectomy+L-T<sub>4</sub>10 d after operation and 13 d after pregnancy. **Results** One month after operation, the serum TSH level of the rats in the model group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant( $P<0.01$ ). After total thyroidectomy +L-T<sub>4</sub>10 d, the serum TSH level of the rates in the model group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant( $P<0.01$ ). At the 13th day of pregnancy, the serum TSH level of the rates in the model group was significantly higher than that in the control group( $P<0.01$ ). The serum TT4

\* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划项目(20180551132);辽宁省博士科研启动基金计划项目(2020-BS-045);辽宁省沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC200432)。

作者简介:李晓钰(1994—),硕士研究生在读,主要从事中医药防治内分泌疾病研究。△ 通信作者, E-mail:70186902@qq.com。

level in the model group was lower than that in the control group one month after operation, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference in serum TT4 levels of the rats in two groups after total thyroidectomy + L-T<sub>4</sub> 10 d ( $P > 0.05$ ). At the 13th day of pregnancy, there was no statistically significant difference in TT4 levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in preoperative weight between the two groups ( $P > 0.05$ ). The weight of the model group was significantly lower than that of the control group after non-pregnancy surgery and drug administration, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). At 13th day of pregnancy, the weight of model group was significantly lower than that of control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the average number of offspring between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** The method of subcutaneous injection of L-T<sub>4</sub> can successfully establish a SCH rat model during pregnancy, with good stability.

**[Key words]** Subclinical hypothyroidism; Pregnancy; Total thyroidectomy; L-T<sub>4</sub>; Subcutaneous injection; Model evaluation; Rats

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)简称亚临床甲减,其主要特点是血清促甲状腺激素(TSH)升高,而血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)水平正常<sup>[1-2]</sup>。SCH 在我国的患病率为 16.7%<sup>[3]</sup>,其中妊娠期 SCH 的发病率占 2.0%~5.0%<sup>[4]</sup>,因其可影响后代脑发育及增加母体流产的发生率而被重视,但关于该病的发病机制尚未明确,是内分泌领域研究的热点问题。因此,更好地建立妊娠期 SCH 大鼠模型对该病的研究具有重要意义。本研究应用甲状腺全切术+L-T<sub>4</sub>皮下注射的方法进行孕期 SCH 大鼠造模,并对其进行模型评价。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 实验对象为 26 只体重在 180~200 g 的雌性 SD 大鼠(购自北京华阜康生物科技股份有限公司),实验动物许可证号为:SCXK(京)2019-0008。SD 大鼠饲养于辽宁中医药大学动物实验中心(SPF 级实验室),给予普通饲料适应性喂养 1 周。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验用药** T<sub>4</sub>(美国 Sigma 公司, XW00514 891);乳酸钙(批号:C190420P)。

**1.2.2 分组与造模** 将 26 只 SD 大鼠在 SPF 级实验室经适应性喂养 1 周后,并进行分组,随机分为 2 组(对照组 10 只,模型组 16 只)。术前禁饮 24 h,用 10%、0.35 mL/100 g 剂量的水合氯醛注射液进行腹腔注射麻醉,术中局部切口给予 23 单位注射用青霉素钠盐 3~4 滴以防感染,术后对照组给予高钙水。具体操作:模型组将大鼠呈仰卧姿势固定在实验室手术板上,颈部进行备皮,然后用 75%浓度的乙醇局部消毒,铺巾,沿胸骨向前行 1.5~2.0 cm 的颈部正中切口,钝性分离皮下组织,逐一钝性分离结缔组织、肌肉层,可见一呈蝴蝶型粉色附着于气管上的甲状腺组织,将气管与两侧肌肉分离,取甲状腺底部,剥离,并将小块棉球塞于术侧进行止血,再用上述方式处理对侧。注意要将气管上的甲状腺峡部剥离,术中避免损

伤颈部动脉与静脉血管,避免长时间夹持气管。切口用生理盐水进行冲洗,再用无菌纱布擦干术野,在切口处滴注 23 单位的注射用青霉素钠盐 3~4 滴以防止感染,后将肌肉、皮肤切口分层缝合。术后予以普通饲料和 0.1%乳酸钙饮用水饲养,以防术后缺钙。对照组仅充分暴露甲状腺后,立即缝合。术后 1 个月,2 组大鼠进行眶后静脉丛取血,离心后取上清液,存放于 EP 管中待检测。

当模型组血清 TSH 值高于对照组最大值,且 TT<sub>4</sub> 值小于对照组最小值时,则提示甲状腺全部切除干净,模型组予以 L-T<sub>4</sub> 1.0 μg/(100 g·d)皮下注射,对照组给予等剂量生理盐水皮下注射,每天检测体重,根据体重调整 L-T<sub>4</sub> 给药剂量,10 d 后再次检测血清 TSH、TT<sub>4</sub>。当模型组血清 TSH 值高于对照组最大值,且 TT<sub>4</sub> 值与对照组数值无明显差异时,则提示非孕期 SCH 模型建立成功。非孕期 SCH 模型建立成功后,以雌鼠:雄鼠=2:1 的比例进行合笼交配,每天进行阴道涂片,当雌鼠的阴道涂片在镜下发现精子时,记为妊娠 0 d 即 E0,妊娠 13 d 记为 E13,并在此期间皮下注射 L-T<sub>4</sub>。

**1.2.3 指标监测** 监测 2 组大鼠术后 1 个月、甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 10 d 后、E13 这 3 个时间点的血清 TSH、TT<sub>4</sub> 水平和体重,以及各组大鼠平均产子数量及生产率。采用 ELISA 方法检测血清 TSH 水平(术后 TSH 检测试剂盒:武汉优尔生;CEA463Ra-48T/术后+L-T<sub>4</sub> TSH 检测试剂盒:德国 LDN;ARE-8600-48T/E13 TSH 检测试剂盒:CEA463Ra)。采用放免法检测 TT<sub>4</sub> 水平(中国医科大学放射免疫科检测)。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内、组间、实验前后比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 2 组大鼠不同时期血清 TSH 水平变化比

较 模型组大鼠术后 1 个月血清 TSH 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 10 d 后, 模型组大鼠血清 TSH 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。妊娠 13 d 时, 模型组大鼠血清 TSH 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 2 组大鼠不同时期血清 TSH 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mIU/L)

组别	n	术后 1 个月	甲状腺全切+L-T <sub>4</sub> 10 d	E13
对照组	10	478.80 ± 73.12	93.36 ± 14.94	104.04 ± 32.57
模型组	16	639.28 ± 143.04	211.89 ± 131.11	251.19 ± 156.62
t	—	-3.769	-3.154	-4.247
P	—	0.001	0.006	0.001

注: —表示无此项。

2.2 2 组大鼠不同时期血清 TT4 水平变化比较 模型组大鼠术后 1 个月血清 TT4 水平小于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。2 组大鼠甲状腺全切+

L-T<sub>4</sub> 10 d 后血清 TT4 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。妊娠 13 d 时, 2 组大鼠 TT4 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组大鼠不同时期血清 TT4 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)

组别	n	术后 1 个月	甲状腺全切+L-T <sub>4</sub> 10 d	E13
对照组	10	35.94 ± 8.77	168.62 ± 57.90	172.37 ± 44.54
模型组	16	21.01 ± 8.02	138.92 ± 24.26	168.68 ± 45.90
t	—	4.373	1.540	0.162
P	—	<0.001	0.152	0.873

注: —表示无此项。

2.3 2 组大鼠不同时期体重变化比较 2 组大鼠术前体重比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 1 个月、甲状腺全切+L-T<sub>4</sub> 10 d, 模型组大鼠体重明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。妊娠 13 d 时, 模型组大鼠体重明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 2 组大鼠不同时期体重比较 ( $\bar{x} \pm s$ , g)

组别	n	术前	术后 1 个月	甲状腺全切+L-T <sub>4</sub> 10 d	E13
对照组	10	191.42 ± 7.53	293.23 ± 19.78	296.58 ± 15.14	334.47 ± 17.91
模型组	16	186.14 ± 5.48	225.31 ± 43.51	236.81 ± 21.82	307.06 ± 40.92
t	—	1.922	5.414	8.235	3.126
P	—	0.074	<0.001	<0.001	0.007

注: —表示无此项。

2.4 2 组大鼠平均产子数及生产情况比较 2 组大鼠平均产子数均为 12 只, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组大鼠生产率[90.00%(9/10)]高于模型组[43.75%(7/16)], 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

妊娠期 SCH 是一种内分泌疾病, 其对妊娠结局有着显著的不良影响, 如流产、妊娠期高血压、胎盘早剥、先兆子痫、妊娠糖尿病、宫内生长受限、早产和低出生体重<sup>[5-8]</sup>。此外母体甲状腺激素水平对维持正常的妊娠和胎儿生长发育起着关键作用, 与后代的神智力发育障碍密切相关<sup>[9]</sup>。妊娠期母体甲状腺激素需求持续增长, 若孕妇无法适应甲状腺激素应激反应, 易导致内分泌紊乱, 增加妊娠期甲状腺功能减退风险<sup>[10]</sup>。相关研究指出, 妊娠期 SCH 同样可增加不良妊娠结局风险<sup>[11]</sup>。甲状腺激素在胎儿脑发育过程中占据着重要地位, 在妊娠 12 周以前, 胎儿甲状腺功能尚未完全建立, 胎儿脑发育所需的甲状腺激素几乎全部依赖于母体供给<sup>[12]</sup>; 如果在妊娠期间, 母体发生

甲状腺激素缺乏, 将会对胎儿神经系统的发育造成明显且不可逆转的损伤<sup>[13]</sup>, 可引起记忆力减退及情感行为障碍, 其发病机制与脑组织处于轻微甲状腺激素缺乏有关<sup>[14]</sup>。由于 SCH 具有隐匿性、无明显症状反应, 仅有 TSH 水平呈轻度或中度升高, 易被临床筛查忽略或漏诊, 因此妊娠期 SCH 患病率并未得到控制<sup>[15]</sup>。

妊娠中的 SCH 具有越来越重要的临床意义, 因此建立可靠的模型是进行各项研究的基础与关键。目前, SCH 的造模方式分为 2 种: 第 1 种是应用抗甲状腺药物, 例如甲硫咪唑饮水喂养构建 SCH 模型<sup>[3]</sup>; 第 2 种是应用甲状腺全切术再植入 L-T<sub>4</sub> 微渗泵, 并根据体重的变化调整 L-T<sub>4</sub> 给药剂量的构建 SCH 模型<sup>[16]</sup>。由于抗甲状腺药物致使母鼠 SCH 的同时还会影响胚胎的发育, 所以一般采用甲状腺全切术再植入 L-T<sub>4</sub> 微渗泵作为比较理想的造模方式。在母鼠品种的选择上, SD 大鼠和 Wistar 大鼠是目前使用最多、应用最广泛的 2 个品系, 主要应用于生理学、营养学、药理学、毒理学、肿瘤学及环境污染与人类健康等研究<sup>[17]</sup>。与 Wistar 大鼠相比, SD 大鼠产仔多、生长发

育快、适应性和抗病能力更强<sup>[18]</sup>。有研究表明,保持在室温下的 SD 大鼠具有更高的生长率和食物转化率<sup>[19]</sup>,且 SD 大鼠的胎儿畸形率和变异率较低<sup>[20]</sup>。如果进行发育型研究,则选用 SD 大鼠造模更为合适。迄今为止,已经明确人类和大鼠孕期与甲状腺激素相关主要事件发生的对应时间:母鼠 E13(T3 受体在胚胎大脑表达)相当于人类妊娠 12 周<sup>[21]</sup>。因此,本实验选用 SD 大鼠建立理想的动物实验模型。本实验采用甲状腺全切术,再行 L-T<sub>4</sub> 皮下注射法建立非孕期 SCH 大鼠模型,并在人类与大鼠孕期甲状腺激素水平相对应的时间点进行血清 TSH、TT4 的测定,以确定孕期 SCH 大鼠模型建立是否成功。与对照组比较,模型组大鼠血清 TSH 明显升高、TT4 无明显差异,则提示孕期 SCH 大鼠模型建立成功。本研究结果表明,采用甲状腺全切术、1.0 μg/(100 g·d)L-T<sub>4</sub> 皮下注射可以成功建立非孕期 SCH 大鼠模型,并在大鼠 E13 时测定血清 TSH、TT4 水平,与对照组比较,血清 TSH 水平明显升高、TT4 水平无明显差异,则证明大鼠仍处于 SCH 状态,说明大鼠妊娠 E0~E13 给药剂量可不做改变。

综上所述,采用 SD 大鼠行甲状腺全切术,再行 L-T<sub>4</sub> 皮下注射法可以成功建立稳定的孕期 SCH 动物模型,为今后寻求治疗该疾病更有效的方法及更好地控制妊娠期 SCH 的发展提供基础。

## 参考文献

- [1] 李昕. 不同 TSH 标准诊断妊娠早期亚临床甲状腺功能减退症及 TPO-Ab 阳性对远期预后的影响[J]. 吉林医学, 2022, 43(8): 2236-2238.
- [2] 裴燕, 王磊. 孕早期亚临床甲减与妊娠并发症、妊娠结局及子代婴幼儿精神与运动发育的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1591-1594.
- [3] 陈巍, 高天舒, 张凤暖, 等. 甲硫咪唑致亚临床甲减大鼠模型评价[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1): 43-46.
- [4] 于晓会, 刘爱华, 朱帅俊, 等. 孕期亚临床甲减大鼠模型的建立[J]. 实用预防医学, 2015, 22(6): 686-689.
- [5] DASH S C, SAHOO N, ROUT U, et al. Outcomes with levothyroxine treatment in early pregnancy with subclinical hypothyroidism[J]. *Cureus*, 2022, 14(5): 210-213.
- [6] CHEN C, XU H, CHEN Y, et al. Iodized salt intake and its association with urinary iodine, thyroid peroxidase antibodies, and thyroglobulin antibodies among urban Chinese[J]. *Thyroid*, 2017, 27: 1566-1573.
- [7] LEE Y K, SHIN D Y, SHIN H, et al. Sex-specific genetic influence on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine levels, and interactions between measurements: KNHANES 2013-2015[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): 121-125.
- [8] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27: 315-389.
- [9] QIAN X L, SUN Y Y, XU X H. Effect of levothyroxine sodium tablets on pregnancy outcome and offspring development quotient of SCH during pregnancy[J]. *J Health Care Engineering*, 2022, 20(2): 221-225.
- [10] AZAMI M, YEKTAKOOSHALI M H. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Reprod Biomed(Yazd)*, 2017, 15(9): 543-552.
- [11] 李淑英, 杨华, 姚小梅. 妊娠期甲状腺疾病与产科并发症[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(6): 423-425.
- [12] 夏艳, 周跃华, 宗旦棣, 等. 妊娠期母体甲状腺自身免疫与亚临床甲减对子代智力与运动发育影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(8): 670-672.
- [13] 林心悦. TrkA/p75~(NTR)介导的信号通路在妊娠期母体亚临床甲减致仔鼠神经发育损伤中的作用机制研究[D]. 北京: 中国医科大学, 2020.
- [14] 陈巍, 马贤德, 武跃华, 等. 基于 microRNA132/212 调控 BDNF/Trkb-ERK1/2 信号通路探讨补中益气汤+二陈汤对 SCH 大鼠记忆能力的影响机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 102-105.
- [15] 王海东, 吕述彦. 不同 TSH 标准诊断的妊娠早期亚甲减及 TPO-Ab 阳性对妊娠的影响分析[J]. 现代医学, 2016, 44(12): 1722-1726.
- [16] ESCOBAR-MORREALE H F, DEL REY F E, OBREGON M J, et al. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(6): 2490-2502.

管控药物临床试验过程中关键环节,加强 GCP 培训,提高研究者、临床监察员、临床研究协调员的专业水平,加强信息化管理,从而保护受试者利益,提升新药研发水平。研究者和申办者应充分理解数据可靠性的要求,对数据产生过程进行质控,及时跟踪追查,查找和发现风险,确定方案偏离/违背问题的影响,采取纠正措施,必要时向药品监管机构备案报告,共同讨论解决存在的问题。

## 参考文献

- [1] 高琳艳,胡朝英,裴彤,等. 药物临床试验必备文件的档案管理研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(9):1919-1922.
  - [2] 郭薇,谢林利,曹丽亚,等. 重庆市药物临床试验机构现状分析及地区性机构体系构建的思考[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(10):1125-1130.
  - [3] 金苏,李敏. 浅析国内外药品临床试验期间药学变更的监管及技术评价考虑[J]. 中国生物制品学杂志,2019,32(2):243-248.
  - [4] 刘炳林,薛斐然. 中药新药临床试验及技术要求历史回顾与展望[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1801-1806.
  - [5] 程毅,布格拉·米吉提,张翌韦,等. 医院药物临床试验受试者权益保护及对策[J]. 中国医学伦理学,2019,32(1):55-58.
  - [6] 谢江川,谢林利,曹丽亚,等. 药物临床试验中常见方案偏离及改进措施[J]. 中国药房,2022,33(13):1554-1558.
  - [7] 赖耀文,刘平,徐国防,等. 基于药物临床试验项目管理系统受试者检查检验模块信息化升级的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(3):274-275.
  - [8] 李珍莹,赵国桢,郭玉红,等. 中药治疗流行性感 冒临床试验方案设计关键环节的思考与实践 [J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1706-1710.
  - [9] 谢江川,郭薇,谢林利,等. 药物临床试验知情同意过程中的常见问题及对策[J]. 中国医学伦理学,2021,34(7):835-838.
  - [10] 智会静,詹晓靖,李浩,等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究二:临床试验方案,研究者手册和知情同意书监管要求研究[J]. 中国药事,2022,36(6):624-629.
  - [11] 徐文华,黄旭,汪秀琴. 基于德尔菲法的《临床试验生物样本伦理管理指南》研究[J]. 医学与哲学,2022,43(18):1-7.
  - [12] 张强,单爱莲. 临床试验中异常值有无临床意义的若干思考[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(17):1615-1617.
  - [13] 邝春玲,鲁陈,朱苏兰,等. 尿液微量白蛋白,尿  $\beta$ -2-MG,尿 NAG,尿 CRE 联合检测在肾早期损伤中的临床应用分析[J]. 现代诊断与治疗,2022,33(13):1949-1951.
  - [14] 彭真,王崇薇,陈尹,等. 某机构药物临床试验数据核查发现问题及改进措施[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(21):2267-2271.
  - [15] 谭朝丹,王贤稳,李婷,等. 基于普通医院信息系统的药物临床试验管理规范项目信息化管理探索[J]. 中国临床研究,2020,33(3):411-413.
  - [16] 房虹,卢来春,唐玉,等. 基于电子源数据到电子数据采集系统的数据直连模式在远程数字化临床研究的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(24):3036-3039.
- (收稿日期:2023-05-05 修回日期:2023-08-17)
- 
- (上接第 379 页)
- [17] 田永路,于洪江,张希牧,等. 5~7 周龄 SD 和 Wistar 大鼠主要脏器系数及体尺的测定[J]. 实验动物科学,2009,26(6):21-25.
  - [18] 王立辛,苏玉虹,韩喜彬,等. Wistar 大鼠和 SD 大鼠的遗传特征分析[J]. 畜牧与兽医,2013,45(12):57-61.
  - [19] KUHN E R, BELLON K, HUYBRECHTS L, et al. Endocrine differences between the wistar and sprague-dawley laboratory rat; Influence of cold adaptation [J]. Hormonemetabol Res, 1983,15(10):312-316.
  - [20] LIBERATI T A, ROE BARBARA J, FEUSTON M H. An oral (gavage) control embryo-fetal development study in the Wistar Hannover rat[J]. Drug Chem Toxicol, 2002, 25(1): 102-107.
  - [21] 刘迪杰. 妊娠期母体亚临床甲减对后代智力和脑发育相关基因表达影响的动物实验研究[D]. 北京:中国医科大学,2009.
- (收稿日期:2023-09-08 修回日期:2023-12-21)